

7. Nachweis der gesteigerten Funktion der hypertrophischen NNR.

KENDALL, REICHSTEIN und WINTERSTEINER zeigten, daß der Wirkungsstoff der NNR eine Sterinart (Corticosteron) darstellt. Später ist es REICHSTEIN gelungen, aus Cholesterin auf synthetischem Wege einen Rindenwirkungsstoff (Desoxycorticosteron) herzustellen. Auf Grund der Feststellungen anderer Forscher, sowie unserer eigenen Ergebnisse durften wir aus dem gesteigerten (6,5 fachen) Cholesteringehalt der im Laufe der Ammoniakbehandlung vergrößerten Nebennieren auf die gesteigerte Rindenfunktion dieser Nebennieren schließen und die ständige Erhöhung des Blutdruckes, sowie die Fettzunahme auf die NNR-Hyperfunktion zurückführen. In Anbetracht der theoretischen und praktischen Wichtigkeit dieser Feststellung schien es notwendig auf exaktem Wege nachzuweisen, daß die experimentell hypertrophisch gemachte NNR tatsächlich eine gesteigerte Funktion ausübt.

Zu diesem Zweck bereiteten wir einerseits aus den Nebennieren gesunder (unbehandelter) Kaninchen, andererseits aus den hypertrophischen Nebennieren den mit Ammoniak behandelten Kaninchen je einen Rindenextrakt und verglichen die Wirksamkeit der beiden Extrakte miteinander.

Zunächst wurde aus den Nebennieren von 100 gesunden, unbehandelten Kaninchen verschiedenen Geschlechtes mit einem Körpergewicht von 2500—3500 g ein wässriger Rindenextrakt nach dem kombinierten Verfahren von SWINGLE und PFIFFNER zubereitet. Das Gewicht beider Nebennieren eines gesunden unbehandelten Kaninchens beträgt 20—60 cg, im Durchschnitt 42,34 cg; das Gewicht sämtlicher Nebennieren der 100 unbehandelten Kaninchen betrug demnach 42,34 g. Aus dieser Masse wurden 28,23 ccm einer wässrigen Stammlösung angefertigt, die in 1 ccm 1,5 g frischer Nebenniere entsprechenden Rindenwirkungsstoff enthält.

Zubereitung des Rindenextraktes nach dem kombinierten Verfahren von SWINGLE und PFIFFNER: Die frische Nebenniere wird mit der Schere zerstückelt, in der Reibschale tüchtig zerrieben, in 200 ccm 96 %igen Alkohol gelegt, bei Zimmertemperatur gehalten, täglich mehrmals tüchtig geschüttelt und 7 Tage lang extrahiert. Nachher wird die alkoholische Lösung abgegossen und beiseite gestellt, zu dem Rückstand fügt man 200 ccm 80 %igen Alkohol hinzu und läßt abermals 7 Tage lang extrahieren. Nun filtriert man durch den Büchner-Trichter in eine Vakuumflasche; der Rest der Drüsenmasse wird nicht weiter verwendet. Die beiden alkoholischen Extrakte werden vereinigt, auf dem 25—30 C°-Wasserbad bis zu etwa 30 ccm eingengt, im Scheidetrichter mit demselben Volumen Benzol fünfmal geschüttelt und wieder extrahiert. Die wässrige Lösung enthält keine nennenswerten Mengen Wirkungsstoff und wird daher nicht weiter verwendet; aus der Benzollösung wird das Benzol im Vakuum zum Verdunsten gebracht und der Rückstand zweimal mit je 50 ccm Aceton geschüttelt und extrahiert. Der sich nun ergebende Rückstand — Phosphorlipoide — wird nicht weiter verwendet; aus der Acetonlösung wird das Aceton im Vakuum ent-

fernt. Den Rest schüttelt man zweimal mit der Mischung von je 50 ccm Petroläther und 70 %igen Alkohol; die Petrolätherfraktion bleibt unbenutzt, die mit Hilfe des 70 %igen Alkohols gewonnene Fraktion wird durch Permutit filtriert um die Adrenalinreste zu entfernen. Das Filtrat wird unter Hinzufügung der entsprechenden Wassermenge im Vakuum auf den gewünschten Rauminhalt (28,2 ccm) eingeeengt und filtriert. Das nun erhaltene Filtrat enthält den wirksamen Rindenextrakt, mit dem die vergleichenden Untersuchungen ausgeführt wurden. Zwecks Konservierung wird der Extrakt mit 0,1 %iger Benzoesäure versetzt und ständig im Eisschrank gehalten.

Den Wirkungsstoffgehalt des auf diese Weise hergestellten normalen Kaninchen-NNR-Extraktes bestimmten wir nach dem biologischen Verfahren von BOMSKOV und BAHNSEN. Der Wirkungsgrad des Extraktes wird berechnet, indem man bestimmt, wie lange die Lebensdauer der nebennierenlosen infantilen Mäuse durch den Extrakt verlängert werde.

Zur Ausführung der diesbezüglichen Versuche verwendeten wir 25 infantile 22—25 Tage alte weiße Mäuse mit einem Körpergewicht von 9—9,5 g und exstirpierten beide Nebennieren der Tiere in Äthernarkose. Ausführung der Operation: Etwa in der Mitte des Rückens werden die Tiere geschoren und die Haut mit Alkohol gereinigt. Schnittführung in der Mittellinie 2 cm lang, das kraniale Ende des Schnittes liegt 0,5 cm oberhalb der letzten Rippe. Auf der Seite der jeweiligen Exstirpation wird der entsprechende Rand des Hautschnittes beiseite gezogen. Bei der Exstirpation der linken Nebenniere wird unterhalb der letzten Rippe, am Rande der langen Rückenmuskulatur, ein parallel zu dieser verlaufender etwa 6 mm langer Schnitt mit der Schere, durch die dünn, durchscheinende Muskulatur geführt. Durch die so entstandene Öffnung kann man den oberen Nierenpol leicht freilegen und die deutlich sichtbare Nebenniere mit der Schalenpinzette mit einem Griff entfernen. Bei der Exstirpation der rechten Nebenniere wird 2—3 mm unterhalb der letzten Rippe die dünne, durchscheinende Muskulatur mit Hilfe eines 6 mm langen Querschnittes durchtrennt, der parallel zur letzten Rippe verläuft. Durch die so entstandene Öffnung wird die rechte Niere hervorgeholt und die hier etwas näher zum Nierenhilus liegende Nebenniere in ähnlicher Weise, wie auf der linken Seite mit Hilfe der Schalenpinzette entfernt. Nennenswerte Blutungen waren weder während, noch nach diesem Eingriff zu beobachten. Nach der Entfernung der Nebennieren bringt man die Nieren wieder vorsichtig in ihre natürliche Lage und verschließt die Hautwunde durch eine fortlaufende Naht. Wenige Minuten nach der Operation kamen die Tierchen wieder zu sich, begannen alsbald zu kriechen und verhielten sich ruhig; 15—30 Minuten später nahmen sie wieder Nahrung zu sich. Da der Eingriff unter aseptischen Kautelen ausgeführt wurde, waren Wundinfektionen niemals wahrzunehmen. Die Versuche konnten stets am Tage nach der Operation fortgesetzt werden.

Wir teilten die Mäuse in 5 Gruppen zu je 5 Tieren ein. Die Tiere der einen Gruppe blieben vollkommen unbehandelt und dienten als Kontrolle, während die Tiere der übrigen 4 Gruppen mit dem

von uns hergestellten normalen NNR-Extrakt behandelt wurden, u.zw. gelangte der Extrakt je Gruppe in verschiedenen Verdünnungen zur Verwendung.

Im Sinne der Vorschrift von BOMSKOV und BAHNSEN entsprach der Unterschied in der Verdünnung des Extrakts zwischen je 2 aufeinander folgenden Gruppen dem Verhältnis von 2:3. Zur Herstellung der Verdünnungen wurden 0,30, 0,45 und 0,67 ccm des Originalextrakts (Stammlösung) mit physiol. Kochsalzlösung auf jeweils 1 ccm ergänzt. Von den Tieren der 4 behandelten Gruppen erhielten demnach die Tiere der einen Gruppe die unverdünnte Stammlösung, die Tiere der anderen Gruppen hingegen die verdünnten Lösungen in dem oben angegebenen Mengenverhältnis. Vom Tage nach der Operation angefangen erhielt somit jedes Tier 7 Tage hindurch täglich zweimal stets zum selben Zeitpunkt jeweils 0,125 ccm des Extraktstoffes in der entsprechenden Verdünnung subkutan.

Tabelle 3.

Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen weißen Mäuse, behandelt mit dem Nebennierenrindenextrakt normaler Kaninchen.

Lebensdauer nach der Nebennierenexstirpation	Kontrollmäuse	Mäuse, behandelt mit dem Rindenextrakt normaler Kaninchen			
		Konzentration der Extrakte			
		0,30	0,45	0,67	1,0
1 Tag	—	—	—	—	—
2 Tage	—	1	1	—	—
3 "	2	2	—	—	—
4 "	—	—	—	—	—
5 "	2	1	—	1	—
6 "	1	—	—	—	—
7 "	—	—	1	—	—
verendet	5 = 100%	4 = 80%	2 = 40%	1 = 20%	0
am Leben geblieben	0	1 = 20%	3 = 60%	4 = 80%	5 = 100%

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß unter den nebennierenlosen, unbehandelten Tieren (Kontrollen) 2 am 3., 2 am 5. und 1 am 6. Tage verendeten; also in 6 Tagen alle 5 Mäuse (= 100 %).

Bei den mit verschiedenen Verdünnungen des Extraktes behandelten Tieren führten die Versuche zu folgenden Ergebnissen:

Verdünnung 0,30 (in 1 ccm 0,30 ccm Stammlösung): 1 Maus verendete am 2., 2 am 3. und 1 am 5. Tage (= 80 %); ein Tier war, am 8. Tage nach der Operation am Leben geblieben (= 20 %).

Verdünnung 0,45: 1 Maus verendete am 2. und eine am 7. Tag (= 40 %); hier waren demnach 3 (= 60 %) am Leben geblieben.

Verdünnung 0,67: unter den Tieren dieser Gruppe verendete nur eine Maus (= 20 %) u.zw. am 6. Tag; während 4 (= 80 %) am Leben blieben.

Schließlich blieben sämtliche mit der unverdünnten Stammlösung behandelten Tiere (= 100 %) am Leben.

Nach BOMSKOV und BAHNSEN wird die Wirkungskraft eines NNR-Extraktes in „corticodynamischen Mäuseeinheiten“ (= CME) ausgedrückt. Unter einer CME hat man jene Tagesdosis eines Extraktes zu verstehen, mit deren Hilfe man zumindest 80 % der nebennierenlosen, 9—11 g schweren, infantilen Mäuse bei 7 Tage hindurch täglich verabreichter Injektion am Leben erhalten kann. Dieselben Verfasser erwähnen, daß man eine bedeutend stärkere Wirkung erzielen kann, wenn man den Extrakt nicht in einmaligen Tagesdosen verabreicht, sondern dieselbe Menge auf 2 gleiche Dosen (Vormittag und Nachmittag je eine Injektion) verteilt; dadurch sollen die physiologischen Verhältnisse leichter nachgeahmt werden können. Bei dieser fraktionierten Behandlungsweise konnten wir mit einem Drittel der bei einmaligen Tagesinjektionen notwendigen Extraktmenge dasselbe Ergebnis erzielen. Der Wert der CME wird somit auch durch die Anzahl der täglich verabreichten Teildosen beeinflußt: wird täglich bloß einmal injiziert, dann beträgt die CME dreimal so viel, wie wenn man täglich zweimal injiziert. Bei unseren Versuchen bedienten wir uns stets des fraktionierten Verfahrens.

Wie erwähnt, wurde der Rindenextrakt aus den Nebennieren der Kontrolltiere hergestellt. Tabelle 3. zeigt, daß unter den Gruppen, die mit diesem Extrakt behandelt worden waren, von den Tieren, die die Verdünnung 0,67 erhalten hatten, 80 % am Leben blieben. 0,25 ccm (Tagesdosis!) dieses Extraktes entsprechen demnach einer CME, 1 ccm hingegen 4 CME. Die Stammlösung enthält somit 4:0,67 d. i. 5,97 CME. Nach BOMSKOV und BAHNSEN erhält man ein noch genaueres Ergebnis, wenn man auch die Verhältniszahlen (%) der am Leben gebliebenen Tiere der anderen Gruppen beachtet und folgende Berechnung ausführt:

$$W = \frac{\sum W_n}{n} = \frac{W_1 + W_2 + W_3 + \dots + W_n}{n}$$

wobei W den Wirkungswert des Extraktes bedeutet, der in der Zahl, der in 1 ccm des Extraktes enthaltenen CME, ausgedrückt wird. W_1, W_2, \dots, W_n drücken den Wirkungswert der im Versuch verwendeten Verdünnungen des Originalextraktes aus und n bedeutet die Zahl der untersuchten Gruppen. Der bei den einzelnen Gruppen erzielte Wirkungswert wird aus der Zahl der je Gruppe am Leben gebliebenen Tiere berechnet, wobei das logarithmische Koordinatensystem als Richtschnur dient. Bezeichnet man die Verhältniszahl (%) der überlebenden Tiere einer Gruppe mit P_n , den auf den Originalextrakt bezogenen Verdünnungsgrad mit A_n und die Zahl der bei der fraglichen Tiergruppe injizierten ccm des Extraktes mit D, dann ergibt sich:

$$\log W_n = \frac{P_n}{100} - 0,8 - \log A_n + \log D.$$

Setzt man die Werte der Tab. 3. an die entsprechende Stelle und beachtet man zugleich die Tabelle von BOMSKOV und BAHNSEN, dann erhält man die nebenstehenden W_n -Werte:

Verdünnung	überlebende Tiere (%)	CME
0,30	20	3,40
0,45	60	5,68
0,67	80	6,00
1,00	100	6,32

Aus dem W_n -Werten der verschiedenen Gruppen ergibt sich der Mittelwert $W = 5,35$ CME; um sich genauer auszudrücken nennen BOMSKOV und BAHNSEN dies den „korrigierten Wirkungswert“.

Aus dem bisher Gesagten geht demnach hervor, daß 1 ccm des aus der Nebenniere normaler (unbehandelter) Kaninchen hergestellten Rindenextraktes den Wirkungsstoff in einer Menge enthält, die einerseits 1,5 g frischer Kaninchennebenniere, andererseits 5,35 CME von korrigiertem Wirkungswert entspricht.

Tabelle 4.

Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen weißen Mäuse, behandelt mit dem Nebennierenrindenextrakt der mit NH_4OH behandelten Kaninchen.

Lebensdauer nach der Nebennierenexstirpation	Kontrollmäuse	Mäuse, behandelt mit dem Rindenextrakt der Ammoniak-Kaninchen				
		Konzentration der Extrakte				
		0,13	0,20	0,30	0,45	0,67
1 Tag	—	1	—	—	—	—
2 Tage	1	—	—	—	—	—
3 „	1	1	—	—	—	—
4 „	2	—	—	—	—	—
5 „	1	—	—	—	—	—
6 „	—	1	—	—	—	—
7 „	—	—	1	—	—	—
verendet	5 = 100%	3 = 60%	1 = 20%	0	0	0
am Leben geblieben	0	2 = 40%	4 = 80%	5 = 100%	5 = 100%	5 = 100%

Im weiteren Verlauf unserer Versuche verabreichten wir 50 Kaninchen 3 Monate hindurch jeden zweiten Tag je 50—70 ccm einer 0,5 %igen NH_4OH -Lösung durch die Magensonde, um auf diesem Wege die Hypertrophie der NNR hervorzurufen. Die derart behandelten Kaninchen töteten wir mit Hilfe der Luftembolie und stellten aus den Nebennieren genau in der oben beschriebenen Weise einen wässrigen Rindenextrakt her. Das gemeinsame Gewicht der beiden Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Kaninchen schwankte zwischen 60 und 152 cg, der Mittelwert beträgt 73,50 cg. Das Gewicht sämtlicher Nebennieren der 50 Kaninchen betrug insgesamt 36,75 g. Wie oben gesagt, betrug hingegen das Gewicht beider Nebennieren bei den 100 normalen unbehandelten Kaninchen 20—60 cg, im Durchschnitt 42,34 cg und das Gewicht sämtlicher Nebennieren insgesamt 42,34 g. Im Vergleich zu den unbehandelten ist somit bei den mit Ammoniak behandelten Kaninchen eine 73,59 %ige Gewichtszunahme der Nebennieren festzustellen. Aus den 36,75 g Nebennierensubstanz der 50 mit Ammoniak behandelten Tiere konnten wir 24,5 ccm wässrigen Rindenextrakt anfertigen, der in einem ccm so viel Rindenwirkungsstoff enthielt, als 1,5 g frischer aber vergrößerter Nebenniere entspricht.

Um die Wirksamkeit dieses Rindenextraktes festzustellen, behandelten wir abermals in der oben beschriebenen Weise infantile,

andrenalektomierte weiße Mäuse 7 Tage hindurch mit verschiedenen Verdünnungen der Stammlösung. Die hier verwendeten Verdünnungen enthielten 0,13, 0,20, 0,30, 0,45, 0,67 ccm der Stammlösung; jede Verdünnung wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ccm ergänzt. Die behandelten Mäuse teilten wir wieder in Gruppen zu je 5 Tieren für jede Verdünnung ein; als Kontrolle dienten 5 nebennierenlose Mäuse, die nicht behandelt worden waren. Die Mäuse waren 22—25 Tage alt und hatten ein Körpergewicht von 9—9,5 g. Die Tiere der einzelnen Gruppen erhielten von den entsprechenden Verdünnungen täglich zweimal je 0,125 ccm, also täglich insgesamt 0,25 ccm unter die Haut der Oberschenkel.

Am 8. Tage nach der Operation wurden sowohl die unbehandelten wie auch die mit dem Rindenextrakt der Ammoniak-Kaninchen behandelten Mäuse durch Äther getötet; sowohl diese wie auch die bis dahin schon spontan verendeten Tiere wurden obduziert, wobei wir uns von dem vollständigen Fehlen der Nebennieren überzeugen konnten.

Sämtliche nebennierenlosen, aber unbehandelt gebliebenen Mäuse verendeten binnen 5 Tagen (= 100 %). Unter den behandelten Mäusen waren am 8. Tage nach der Nebennierenexstirpation je nach der entsprechenden Gruppe (d. h. der verwendeten Extraktverdünnung) noch am Leben: Gruppe zu 0,13 = 40 %; Gruppe zu 0,20 = 80 % und bei den Gruppen zu 0,30, 0,45 und 0,67 je 100 % der Versuchstiere. Da der Begriff der Rindenwirkungsstoff-Einheit an das Überleben von 80 % der Versuchstiere gebunden ist und bei unseren Versuchen 80 % der Gruppe zu 0,20 am Leben geblieben waren, enthält die Tagesdosis der Verdünnung von 0,20, das sind 0,25 ccm, den einer CME entsprechenden Rindenwirkungsstoff; 1 ccm dieser Verdünnung entspricht daher 4 CME.

Daraus ergibt sich, daß 1 ccm der aus den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen hergestellten Extrakt-Stammlösung 4:0,20 = 20 CME enthält. Bei der Beachtung der Zahl (%) der innerhalb der einzelnen Gruppen am Leben gebliebenen Tiere lassen sich für die einzelnen Gruppen folgende Gruppen-Wirkungswerte berechnen:

Verdünnung: 0,13	am Leben geblieben	40 %	12,04 CME
„ 0,20	„	80 %	20,20 „
„ 0,30	„	100 %	21,40 „

Im Durchschnitt betragen diese Gruppen-Wirkungswerte 17,88 CME, was dem korrigierten Wirkungswert entspricht.

Während also 1 ccm des aus normalen unbehandelten Kaninchen angefertigten NNR-Extraktes 1,5 g frischer Nebenniere entsprechend 5,35 CME (korrigierten Wirkungswertes) enthält, enthält 1 ccm des aus den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen hergestellten Rindenextraktes — 1,5 g hypertrophischer Nebenniere entsprechend — 17,88 CME (korrigierten Wirkungswertes).

In der hypertrophischen Nebenniere der Ammoniak-Kaninchen findet sich demnach der Rindenwirkungsstoff in einer Menge, die das 3,34 fache der in den ebenso schweren Nebennieren der unbehandelten Kaninchen vorhandenen Menge beträgt; in CME ausgedrückt heißt dieses: $17,88 : 5,35 = 3,34 = 334 \%$. Wenn man noch beachtet, daß die Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Ka-

ninchen im Durchschnitt eine Vergrößerung von 73,59 % aufweisen, zeigt sich, daß die Vermehrung des Rindenwirkungsstoffes noch mehr betrage. Aus den 42,34 g der von den 100 unbehandelten Kaninchen stammenden Nebennieren wurden — wie erwähnt — 28,23 ccm Rindenextrakt hergestellt. Nimmt man 50 unbehandelte Kaninchen, dann erhält man in obigem Sinne 21,17 g Nebennierenmasse bzw. aus dieser 40,12 ccm Rindenextrakt. In 1 ccm des Letzteren (auf 1,5 g Nebenniere berechnet) sind 5,35 CME vorhanden, die ganze Stammlösung enthält demnach $14,12 \text{ mal } 5,35 = 75,54 \text{ CME}$. Das Gewicht der aus den 50 Ammoniak-Kaninchen gewonnenen Nebennierenmasse betrug 36,75 g, daraus wurden 24,5 ccm Rindenextrakt hergestellt, der also $24,5 \text{ mal } 17,88 = 438 \text{ CME}$ enthält. Teilt man nun den Gesamtwirkungswert (438) des aus den Nebennieren der 50 Ammoniak-Kaninchen angefertigten Extraktes (Stammlösung) durch den Gesamtwirkungswert (75,54) der aus den Nebennieren der 50 unbehandelten Kaninchen hergestellten Stammlösung, dann erhält man als Quotient die Zahl 5,80, die die Wirkungswertzunahme des aus den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen hergestellten Extraktes bedeutet. Mit anderen Worten: die hypertrophischen Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen enthalten 5,80mal (= 580 %) mehr Rindenwirkungsstoff als die Nebennieren der unbehandelten Tiere. Nach dem oben Gesagten läßt sich der Wirkungswertunterschied (bzw. die Wirkungswertzunahme) mit Hilfe folgender Formel berechnen:

$$\Delta = \frac{A_2 \cdot W_2}{A_1 \cdot W_1}$$

wobei Δ den Wirkungswertunterschied, A_1 die Zahl der ccm des zum Vergleich dienenden Extraktes, A_2 die Zahl der ccm des untersuchten Extraktes (bei gleichen Drüsen-Gewicht (1 ccm)), W_1 den korrigierten Wirkungswert des zum Vergleich dienenden Extraktes und W_2 den korrigierten Wirkungswert des untersuchten Extraktes bedeuten.

Aus unseren Versuchsergebnissen ist demnach zu sehen, daß in den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen — auf gleiches Drüsengewicht berechnet — nahezu 3,5mal und bei Beachtung des Grades der Hypertrophie etwa 6mal so viel Rindenwirkungsstoff zu finden ist wie in den Nebennieren der normalen unbehandelten Kaninchen. Dieses besagt zugleich, daß die Rindensubstanz der Ammoniak-Kaninchen im Vergleich zur NNR der unbehandelten Tiere eine stark erhöhte Funktion ausübt, die das Maß der Hypertrophie mehrfach, insgesamt etwa 6fach übersteigt. Man kann also durch die Ammoniakbehandlung eine Hyperfunktion der NNR erzielen, die bei weitem stärker ist, als es der entstandenen Hypertrophie entsprechen würde.

Zusammenfassung.

Sowohl aus der Nebenniere gesunder unbehandelter wie auch aus der hypertrophischen Nebenniere der mit Ammoniak behandelten Kaninchen wurden nach dem kombinierten Verfahren von SWINGLE und PFIFFNER Rindenextrakte zubereitet. Die Wirksamkeit derselben wurden mit Hilfe des biologischen Verfahrens nach BOMSKOV und BAHNSEN geprüft. Zu diesen vergleichenden Unter-

suchungen wurden infantile epinephrektomierte weiße Mäuse mit einem Körpergewicht von 9—9,5 g verwendet. Ergebnisse:

1. Aus den Nebennieren (Gesamtgewicht sämtlicher Drüsen = 42,34 g) der 100 gesunden unbehandelten Kaninchen (Körpergewicht der Tiere 2500 bis 3500 g) konnten 28,23 ccm eines wässrigen Extraktes angefertigt werden, der in einem ccm soviel Rindenwirkungsstoff enthält, wie je 1,5 g frische Nebennierensubstanz.

2. Aus den Nebennieren (Gesamtgewicht 36,75 g) der 50 Kaninchen mit ähnlichem Körpergewicht, die vorher 3 Monate lang jeden zweiten Tag 50—70 ccm 0,5 %iges NH_4OH durch die Magensonde erhalten hatten, wurden 24,5 ccm eines wässrigen Extraktes hergestellt, welcher in 1 ccm soviel Rindenwirkungsstoff enthält, wie 1,5 g frische, aber hypertrophische Nebennierensubstanz.

3. Der Gehalt an Rindenwirkungsstoff betrug in 1 ccm des Rindenextraktes der Nebennieren unbehandelter Kaninchen 5,35 CME, in 1 ccm des Rindenextraktes aus den hypertrophischen Nebennieren der mit NH_4OH behandelten Tiere 17,88 CME, stets auf den korrigierten Wirkungswert berechnet.

4. Die Nebenniere der Ammoniak-Kaninchen enthält demnach — auf gleiches Drüsengewicht berechnet — 3,5mal, bei der Beachtung des Grades der Hypertrophie (73,59 %) hingegen 6mal mehr Rindenwirkungsstoff als die Nebenniere der unbehandelten Tiere.

Durch das bisher Gesagte erscheint demnach folgendes bewiesen:

5. Die Funktion der NNR läßt sich durch äußere chemische Einflüsse wesentlich steigern.

6. Die NNR der Ammoniak-Kaninchen übt im Vergleich zu der NNR der unbehandelten Tiere eine den Grad der Hypertrophie mehrfach — hier etwa 6fach — überschreitende Hyperfunktion aus.

8. Zusammenhang zwischen Lipoidgehalt und Funktion der NNR.

Die Frage, ob die Menge der in der Nebennierenrinde vorhandenen Lipoiden und die hormonale Funktion der Rinde miteinander zusammenhängen oder nicht, wird auch heute noch viel umstritten. Ein Teil der Forscher sieht in der Menge der Rindenlipoiden den auch histologisch erfaßbaren Ausdruck der Rindenfunktion: die abnorme Vermehrung der Rindenlipoiden spräche demnach für die Hyperfunktion, die abnorme Verminderung derselben für die Hypofunktion der Rinde. Ein anderer Teil der Forscher nimmt hingegen an, die Vermehrung der Lipoiden in der Nebennierenrinde sei eine einfache Anhäufung oder eine Entartungserscheinung, durch die die Funktion der Zellen behindert und dadurch die Hypofunktion der Rindensubstanz bewirkt werde. Durch unsere Ergebnisse darf diese Frage als endgültig entschieden angesprochen werden.

Unsere früheren Versuchsergebnisse zeigten nämlich, daß der Cholesteringehalt der infolge der Ammoniakbehandlung hypertrophisch gewordenen Nebennieren 6,5mal, der Neutralfettgehalt dieser Organe 4,5mal größer sei als normalerweise. Durch andere Versuche wurde nachgewiesen, daß die Nebennieren auf die Einwirkung der